Über die Beziehung der chemischen Konstitution von p-Oxybenzoesäureestern und ihren Substitutionsprodukten zur Verseifungsgeschwindigkeit unter Berücksichtigung der Wirkung der Ester auf Mikroorganismen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde genehmigt von der Philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Von

Isaak Efron

aus Nowogródek

Tag der Promotion: 15. 2. 1932
Tag der mündlichen Prüfung: 26. 2. 1931

M. Nay, Berlin W 30, Eisenacher Straße 28

235

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Referenten:

Prof. Dr. Th. Sabalitschka

Prof. Dr. H. Thoms

Durch die Untersuchungen von Th. Sabalitschka[1]) und seinen Mitarbeitern ist die achtenswerte bakterizideWirkung von Estern der einfachen und der verschieden substituierten p—Oxybenzoesäure bekannt. Es finden diese Ester bereits zur Haltbarmachung von Lebensmitteln, pharmazeutischer und technischer Präparate, neuerdings auch zur Desinfektion im steigenden Maße Anwendung. Sabalitschka hat bereits eingehende Studien über die Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der Wirkung auf Mikroorganismen angestellt, neuerdings[2]) verfolgte er auch die Beziehungen zwischen den verschiedenen physikalischen Eigenschaften der Stoffe, so ihrer Oberflächenaktivität in wässriger Lösung, ihrer Lipoid/Wasser Verteilung, ihrer Diosmosegeschwindigkeit und ihrer Adsorptionsfähigkeit zu ihrer entwicklungsverhindernden und abtötenden Wirkung auf Mikroorganismen. Da die von Sabalitschka für die Entwicklungsverhinderung und Abtötung vorgeschlagenen Stoffe hauptsächlich Ester sind, waren Studien über das Verhalten der Ester bei der Verseifung und die Beziehungen zwischen diesem Verhalten und der Wirkung nahe gelegt. Unlängst hat besonders K. Kindler[3]) die biologische Wirkung und zwar speziell die hypnotische Wirkung von Estern zu ihrer Verseifbarkeit in Beziehung gebracht. So fand er bei dem Valeriansäureäthylester eine stärkere hypnotische Wirkung als beim isomeren Amylacetat und weiter eine schwerere Verseifbarkeit. Auf diese führte er die stärkere hypnotische Wirkung des Valeriansäureäthylesters zurück; bei der Verseifung der beiden Ester entstehen ja hypnotisch unwirksame Produkte.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Th. Sabalitschka habe ich daher bei einer Anzahl von Estern der p—Oxybenzoesäure und ihrer Substitutionsprodukte das Verhalten bei der alkalischen Verseifung geprüft und die Beziehungen dieses Verhaltens 1) zur chemischen Konstitution und 2) zur Wirkung auf Mikroorganismen festgestellt.

---

1) Desinfektion II, Heft 7—10 (1926); Schweiz. Apoth. Ztg. 65,169 (1927); Apoth. Ztg. 43,670 (1928); Pharmac. Acta Helv. 3,103 (1928) Arch. Pharm. u. Ber. Deutsch. Pharm. Ges. (1929), 675; Ztschr. f. angew. Chem.42,936 (1929); Pharmaz. Ztg. 75, 454 (1930)
2) Arch. Pharmaz. u. Ber. Deutsch. Pharmaz. Ges. 1929, 272.
3) Arch. Pharmaz. u. Ber. Deutsch. Pharmaz. Ges. 1928, 26.

Es wurde die Geschwindigkeit der alkalischen Verseifung beobachtet bei Methyl-, Aethyl-, n—Propyl-, i—Propyl-, Butyl-, iso-Amyl-, Allyl-, Benzyl-, (α)mono—Glycerin-, mono—Glykol-Estern der Benzoesäure, der ortho—Oxy-, der meta—Oxy- und der para—Oxybenzoesäure, der p—Methoxy, Aethoxy, Alloxy-, α) Glycerinäther und Glucosido-benzoesäuren und der mehrfach hydroxylierten, alkylierten oder alkoxylierten Benzoesäuren.

I.

Beziehungen der Verseifungsgeschwindigkeit zur chemischen Konstitution der Ester.

Daß die chemische Konstitution der Ester von erheblichem Einfluß auf die Verseifungsgeschwindigkeit ist, ist bereits bekannt. Die systematischen Untersuchungen von Reicher[4]) zeigten, daß die Verseifungsgeschwindigkeit der gesättigten aliphatischen Ester durch Verlängerung der Kohlenstoffkette in der Alkohol- oder Säuregruppe abnimmt, aber je länger die Kette an sich ist, desto geringer ist die Zunahme der Herabsetzung der Verseifungsgeschwindigkeit bei Verlängerung der Kette um ein Kohlenstoffatom Außerdem ist die Natur des im Ester enthaltenen Alkohols von geringerem Einfluß als die der im Ester enthaltenen Säure. Diese Resultate wurden später von Van Dijken,[5]) Trautz und Volkmann[6]) Hemptinne[7]) bestätigt. Von großem Interesse sind die Untersuchungen über den Einfluß der verschiedenen Substituenten, negativer, positiver und neutraler Gruppen auf die Verseifungsgeschwindigkeit der Ester der aliphatischen und aromatischen Reihe. Unter den sauerstoffhaltigen Substituenten ist der Einfluß der Hydroxylgruppe sowohl in der Säurekomponente als auch in der Alkoholkomponente auf die Hydrolysegeschwindigkeit von mehreren Autoren untersucht worden. Es ist festgestellt worden, daß die Hydroxylgruppe eine beschleunigende Wirkung ausübt.[8]) Auch die verätherte Hydroxylgruppe steigert die Reaktionsgeschwindigkeit [9]). Noch mehr beschleunigt der Karbonylsauerstoff in z. B. Estern der Ketonsäuren und Ketonalkoholen[10]) und den Oxamidsäuren.[11])

4) Lieb. Ann. 228, 257 (1885).
5) Rec. Trav. Chim. 14, 106 (1895).
6) Z. phys. Chem. 64, 53 (1908).
7) Jbid. 13, 561.
8) Dean. Am. J. Sci (4) 35, 486, 605 (1913). Palomaa Ann. Acad. Scient. Fenn: Ser. A: V:4 (1914). Geitel J. pr. Ch. 55. 433 (1897); 57,113 (1898). Meyer. Z. phys. Ch. 67,257 (1909). Smith, Z. phys. Ch. 102,54 (1922).
9) Dean. loc. cit. Palomaa loc, cit.
10) Ljungren. Diss. Lund 1925. Skrabal. Ber. Wien. Acad. 133 2b (1924).
11) Skrabal und Muhry. Ber. Wien. Acad. 130 2b (1921).

Den Einfluß der verschiedenen anderen negativen, wie positiven Substituenten auf die alkalische Verseifungsgeschwindigkeit der Ester der aromatischen Säuren haben K. Kindler[12]) und seine Mitarbeiter untersucht. Es ergibt sich die gesetzmäßige Beziehung zwischen Haftfestigkeit der organischen Radikale an der Carbäthoxylgruppe der Ester und der Hydrolysegeschwindigkeit. Die Hydrolyse erfolgt umso rascher, je lockerer das Radikal R an der Carbäthoxylgruppe $COO.C_2H_5$ haftet. Es verhalten sich mithin die Werte für die Haftfestigkeit der Radikale R umgekehrt wie die der Reaktionsgeschwindigkeit. Aromatische Ester mit negativierenden Substituenten sind leichter und aromatische Ester mit positivierenden Substituenten sind im allgemeinen schwerer verseifbar als C_6H_5COOH. Der reaktionsfördernde Einfluß der wichtigsten Substituenten nimmt in Richtung der Pfeile zu:

$$H_2N \rightarrow CH_3O \rightarrow C_2H_5 \rightarrow CH_3 \rightarrow CH_3S \rightarrow C_6H_5 \rightarrow F \rightarrow Cl \rightarrow Br \rightarrow J \rightarrow NO_2$$

Den Einfluß von Verzweigungen in der Kohlenstoffkette hat Hugo Olsson[13]) untersucht und die große Abnahme der alkalischen Verseifungsgeschwindigkeitskonstante in der Reihe prim.-secun.-tert.-Alkylester festgestellt. Auch bei der sauren Hydrolyse ist die Einwirkung der Esterkonstitution auf die Reaktionsgeschwindigkeit von Bedeutung. Im allgemeinen ist der Einfluß kleiner als bei der alkalischen Hydrolyse. Unter den substituierten Estern sind besonders die sauerstoffhaltigen interessant. In a-Stellung sowohl im Alkohol wie in der Säure beschleunigt Sauerstoff im allgemeinen die Verseifung so in den Estern von Glykol und Glycerin[14]), von Oxysäuren und Ketonsäuren[15]) und Alkoxyderivaten der Alkohole und Säuren[16]). Weiter entfernt von der Spaltungsstelle wirkt Sauerstoff aber in der entgegengesetzten Richtung und es besteht nach Palomaa[17]) ein Minimum, wenn der Sauerstoff sich in bestimmtem Abstand von der Spaltungsstelle befindet. Auch Halogen setzt die Verseifungsgeschwindigkeit herab, nur wenn reichlich vorhanden wie in der Trichloressigsäure beschleunigt es die Hydrolyse[18]). Weiter wirken Phenylgruppen verzögernd[19]). Den Einfluß von Verzweigungen in der Kohlenstoffkette haben Hugo Olsson[20]) und auch Skrabal und Huget[21]) untersucht.

---

12) Ann. 450 I; 452, 90; 464, 278; Arch. d. Pharmaz. u. Ber. d. Deutschen Pharmaz. Ges., 541 (1929)
13) Dissertation Lund 1927.
14) Meyer. Z. Elektrochemie 13,186,485 (1907); Abel, Z. Elekt. Ch. 13, 603 (1907), Z. phys. Ch. 66,81 (1901).
15) Berger. Rec. Trav. Chim. 43,163 (1924); Skrabal u. Zahorka. Ber. Wien Acad. 134 2b, 559 (1925)
16) Dean. Ann. J. Sci (4) 35 (1913); 17 Palomaa. loc. cit.
18) Löwenherz. Z. phys. Ch. 15,389 (1894); Berger loc. cit.
19) Löwenherz. loc. cit.; Berger. loc. cit.; Skrabal u. Huget. Ber. Wien Acad. 135 2b, 17 (1926).
20) Dissertation Lund 1927.
21) Skrabal und Huget loc. cit.

Es wurde festgestellt, daß bei der sauren Hydrolyse die tertiären Ester schneller als die primären verseift werden.

Besonders kompliziert ist der Einfluß der phenolischen Hydroxylgruppe auf die Verseifungsgeschwindigkeit der Ester von Phenolkarbonsäuren. Bemerkenswert ist schon das Verhalten der drei freien Oxybenzoesäuren, worüber Wilhelm Ostwald in dem Kapitel: „Konstitution der Elektrolyte und die Eigenschaften der Ionen"[22]) folgendermaßen berichtet: „Ein weiteres Beispiel ist die Tatsache, daß von den drei Oxybenzoesäuren die Orthoverbindung die Salizylsäure sich scharf alkalimetrisch titrieren läßt, während die beiden anderen, die Meta- und die Para-Oxybenzoesäure mehr Alkali braucht, als dem Aequivalent entspricht und keinen scharfen Uebergang zeigt. Es ist mit anderen Worten das phenolische Hydroxyl in der Salizylsäure indifferent, während es in den beiden anderen Säuren eine schwach saure Wirkung ausübt, d.h. eine wenn auch geringe Dissoziation des Wasserstoffs erfährt. Ich habe früher vergeblich nach einer Erklärung für dieses Verhalten gesucht, bis Betrachtungen der oben erwähnten Art das Verständnis ermöglichten. Bei den neutralen Salzen der drei Säuren ist in den verdünnten wassrigen Lösungen das Metall durch elektrolytische Dissoziation vom Anion abgeschieden. In dem Salizylat befindet sich aber das Hydroxyl in sehr naher Beziehung zum Karboxyl, welches die negative Ladung hat: die Entstehung einer zweiten Ladung am Sauerstoff des Hydroxyls muß somit bei dieser viel schwieriger stattfinden als bei den beiden anderen Säuren, deren Beziehung zum Karboxyl weitere sind." Mithin vermag außer der Karboxylgruppe unter anderem auch die Hydroxylgruppe für sich und besonders in Gegenwart negativierender Reste Wasserstoffionen abzuspalten und so dem Molekül die Eigen schaften einer Säure zu verleihen. Die Dissoziationstendenz der Hydroxylgruppe ist aber in den drei verschiedenen Stellungen im Benzolkern verschieden. Der Hydroxylwasserstoff erfährt bei der Meta- und der Para-Säure eine stärkere Ionisation im Verhältnis zur Ionisation des Karboxylwasserstoffs, als bei der Ortho-Säure. Neuerdings hat Erich Larsson[23]) (siehe auch Tab. a) die Dissoziationskonstanten sowohl der Karboxylgruppe als auch der Hydroxylgruppe der drei Monooxybenzoesäuren und deren Aethylester bestimmt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, steigen die zweiten Dissoziationskonstanten der drei Oxybenzoesäuren somit in der Reihe Ortho-Meta-Para. Aus den Ueberlegungen Ostwalds[24]) über den Einfluß der Konstitution der Elektrolyte auf die Dissoziationsgrade ihrer Ionen und den daraus von Noyes[25]) gezogenen Folgerungen ist nach G. Kubisch (Dissertation Berlin) das Verhalten der Säuren wie folgt zu erklären:

---

22) W. Ostwald. Lehrbuch der Allg. Ch. B. II T. 1. S. 803 Leipzig 1911.
23) Zeitschrift anorg. Ch. 183,30 (1929).
24) Phys. Ch. 9, 552 (1892); Ostwald. Lehrb. d. allg. Ch. 2. I.,802 Leipzig 1911
25) Phys. Ch. 8, 553 (1892); Nernst. Th. Ch. Stuttgart 1913, S. 542.

Fügt man in eine organische Säure ein Radikal ein, so kann dieses die elektrolytische Dissoziationsfähigkeit der Säure begünstigen oder erschweren. Im ersten Falle wird es als negativierend, im zweiten als positivierend bezeichnet. Der Einfluß des negativierenden Radikals auf die elektrolytische Dissoziation einer organischen Säure ist von der Entfernung des Radikals von dem zu beeinflussenden Karboxyl abhängig. Ostwald nimmt nun an, daß die elektrischen Ladungen auf den Ionen lokalisiert sind, und zwar an den Stellen sich befinden, an welchen die Spaltung der elektrolytischen Radikale in die beiden Ionen erfolgt ist. Bei den Anionen befindet sich demnach die Ladung dort, wo in der nicht dissoziierten Molekel der Wasserstoff ist: Kationen enthalten sie am Orte des Hydroxyls. Nun hängt, wenn an einem schon mit einer Ladung behafteten Ion eine zweite entsteht, die dazu erforderliche Energiemenge, da die Elektrizitätsmenge gegeben ist, vom Potential derselben ab, welches seinerseits durch die Entfernung der beiden Elektrizitätsmengen voneinander bestimmt ist. Im Falle der zweibasischen Säuren wirkt bei den Karbonsäuren also das eine Karboxyl zunächst negativmachend und begünstigt am andern die Ionenbildung. Und zwar geschieht dies um so kräftiger, je näher sich die beiden Karboxyle stehen. Je näher sich diese aber stehen, um so geringer ist die Tendenz des zweiten Ions sich abzuspalten. Noyes[26]) sagt dazu: „ Die Dissoziationskonstante einer zweibasischen Säure ist um so größer und die Dissoziationskonstante des Säureions HS' ihres sauren Salzes um so kleiner, je näher die zwei Karboxyle einander sind." Das gleiche ist für den gegenseitigen Einfluß des Karboxyls und des Hydroxyls auf ihre Dissoziationskonstanten bei den drei isomeren Monooxybenzoesäuren anzunehmen. Bei der Ortho-Säure ist am Karboxyl die stärkste Dissoziation anzutreffen, am Hydroxyl die geringste. Bei den beiden anderen Säuren wird die Dissoziation am Karboxyl geringer, die Dissoziation am Hydroxyl größer sein, das Verhältnis der Dissoziationskonstanten des Karboxyls und des Hydroxyls also kleiner. Oder anders ausgedrückt: Die Salizylsäure ist als einbasische Säure stärker als die beiden anderen Oxybenzoesäuren, als zweibasische Säure aber schwächer.

Beim Durchblicken der Literatur über Esterverseifung habe ich vergeblich nach quantitativen Messungen der alkalischen Verseifung von Ester der aromatischen monooxy-, dioxy- und trioxy-Säuren gesucht. Zwar hat E. Fischer[27]) die Verseifung einiger Ester der aromatischen Monooxy-Säuren, wie des Salizylsäuremethylesters und dessen Methylsubstitutionsproduktes, des Paraoxybenzoesäuremethylesters und seines Methoxyderivat, des Anissäuremethylesters ausgeführt, aber seine Versuche sind nur qualitativer Natur, die Geschwindigkeitskonstanten wurden nicht festgestellt. Die langsame Verseifung der Ester der Oxysäuren gegen-

26) Phys. Ch. 11,500.
27) Ber. 31. 3, 3274 (1898).

über ihrenAlkylsubstitutionsprodukten führt E.Fischer auf den Einfluß der Salzbildung als allgemeines Phänomen zurück. Später haben diese Erscheinung Van' t Hoff und namentlich Jul. Meyer in seinen Untersuchungen über die Verseifung von Halbestern zweibasischer Säuren auf die elektrostatischen Kräfte zurückzuführen versucht. Die alkalische Verseifung des Salizylsäuremethylesters haben noch H. Goldschmidt und V. Scholz untersucht[28]).

Vielleicht ist die bisher ungenügende Beobachtung der Verseifung dieser Oxyester durch die bei der Beobachtung bestehenden Schwierigkeiten bedingt. Die Schwierigkeiten, die die Ester bei ihrer Verseifung gegenüber anderen aufweisen, sind zweifacher Natur. Einmal ist die übliche Titration mit Phenolphtalein unbrauchbar, weil der Umschlag des Indikators von farblos in rot meist erst später erfolgt als der theoretischen Berechnung entspricht. Außerdem ist der Umschlag nicht scharf wie bei der Titration starker Säuren mit starken Basen, sondern die Lösung färbt sich allmählich rosa und wird erst nach Zugabe eines erheblichen Laugenüberschusses rot. Die Ursache für dieses Verhalten ist darin zu suchen, daß die freie Phenolhydroxylgruppe einen Einfluß bei der Titration hat, denn sie reagiert schwach sauer und verbraucht daher auch einen Teil der Lauge zur Phenolatbildung, was aus den vorhergehenden Ausführungen über das Verhalten dieser Phenolkarbonsäuren verständlich ist. Ferner ist die Verseifung der Ester der Paraoxybenzoesäure bei äquivalenten Mengen von Ester und Lauge undurchführbar, weil fast gar keine Verseifung stattfindet, auch wenn die Temperatur erhöht wird. Bei einem Mol Ueberschuß an Lauge schreitet zwar die Verseifung fort, aber langsam und es ergeben sich nach der Formel der bimolekularen Reaktion abfallende Konstanten. Diese langsame Verseifung und der Abfall der Konstanten können entweder durch Entstehung einer hemmenden Substanz während der Reaktion oder durch den Verbrauch des Katalysators oder durch die elektrischen Gegensätze der reagierenden Molekel, wie später gezeigt wird, verursacht werden.

Zu diesen Schwierigkeiten, die sich bei den ersten experimentellen Versuchen ergaben, gesellt sich noch die geringe Wasserlöslichkeit der Ester und die außerordentliche Empfindsamkeit mancher Ester der dioxyaromatischen Säuren gegen Luftsauerstoff in alkalischer Lösung. Die Verseifung des Gallussäuremethylesters war überhaupt undurchführbar, weil der Ester in alkalischer Lösung sofort zu Ellagsäure oxydiert wird.

Es gelang dennoch, eine brauchbare Methode zur Messung der Geschwindigkeitskonstanten auszuarbeiten, die ich in meinen Untersuchungen angewandt habe.

---

28) Ber. 40. 1., 636 (1907).

Man könnte zwei Gesichtspunkte gelten lassen, einmal die schwache Azidität der Ester mitzutitrieren und einen geeigneten Indikator zu ermitteln, der die schwache Azidität der phenolischen Hydroxylgruppe richtig anzeigt, oder die phenolische Hydroxylgruppe überhaupt nicht mitzutitrieren, also mit einem Indikator zu arbeiten, der die Azidität der Hydroxylgruppe nicht mehr anzeigt. In meinen Untersuchungen bin ich nach dem zweiten Gesichtspunkt verfahren, nachdem ich als geeignete Indikatoren Bromkresolpurpur und Neutralrot erkannte. Das Umschlagsgebiet des ersten Indikators liegt zwischen PH 5,2 bis 6,8. Bei einer gewissen Konzentration des Indikators, welche später angegeben wird, zeigt dieser nur die Azidität der Karboxygruppe an. Dieser Indikator gibt beim Aequivalenzpunkt einen sehr scharfen Umschlag von gelb (sauer) in purpurrot (alkalisch). Die schwache Azidität der phenolischen Hydroxylgruppe wird überhaupt nicht mittitriert. Die Ester verhalten sich gegenüber diesem Indikator als neutrale Ester. Beim Zusatz eines halben Tropfens 0,04-n Lauge zu 10ccm 0,01-n Ester schlägt der Indikator sofort in purpurrot um. Mithin ist die Möglichkeit, genaue Titrationen durchzuführen, gegeben. Der zweite Indikator Neutralrot hat ein Umschlagsgebiet zwischen PH 6,8 bis 8,0. Dieser Indikator titriert die Paraoxybenzoesäure auch nur einbasisch mit einem scharfen Umschlag von rot in orangegelb. Beim Titrieren des Esters dagegen, wo die Dissoziationstendenz der Hydroxylgruppe infolge der Esterifizierung der Karboxylgruppe stärker ist als bei der Hydroxylgruppe der freien Säure (s. Tab. a.) gibt der Indikator nach Zusatz von einem Tropfen 0,04-n Lauge zu 10ccm 0,01-n Ester einen anderen Umschlag in Fuchsin-rosa, der scharf zu erkennen ist. Beim weiteren Zusatz von Lauge gibt der Indikator noch einige Zwischenfarben. Mithin ist auch dieser Indikator brauchbar, um die Oxyester als nullbasisch zu titrieren, nur muß man hier auf die erste Zwischenfarbe — Fuchsin-rosa — titrieren.

Alizaringelb R (Natriumsalz) erwies sich für genaue Titrationen dieser Oxyester und ihrer freien Säure nebeneinander nicht brauchbar.

Als Vorversuche wurden mehrere Proben mit der äquivalenten, zweifachen und dreifachen Menge Lauge angestellt. Es ergab sich dabei, daß bei äquivalenten Mengen von Lauge und Ester die Verseifung der Oxyester überhaupt nicht stattfindet, bei der zweifachen Menge eine sehr langsame Verseifung und ein Sinken der Konstanten erfolgte, das aber mit dem Steigen der Laugenkonzentration aufhört. Bei der vierfachen Menge Lauge gegenüber dem Ester erfolgt die Verseifung regelmäßig und liefert sehr gute Konstanten.

Tabelle a.

Die zweiten Dissoziationskonstanten der drei Monooxybenzoesäuren und deren Aethylestern.[29])

I. Aethylester	K	II. Säure	K
Salizylsäure	$3{,}2 \cdot 10^{-11}$	Salizylsäure	$3{,}98 \cdot 10^{-14}$
m-Oxybenzsäure	$7{,}9 \cdot 10^{-10}$	m-Oxybenzoesäure	$1 \cdot 10^{-10}$
p- „	$5{,}0 \cdot 10^{-9}$	p- „	$3{,}98 \cdot 10^{-10}$

Die vielen Untersuchungen der Verseifungsgeschwindigkeit an denselben Alkylestern verschiedener Säuren und an verschiedenen Alkylestern derselben Karbonsäure haben ergeben, daß besonders die Konstanten der alkalischen und auch der sauren Verseifung, sowohl von der Säurekomponente, als auch von der Alkoholkomponente des Esters wesentlich abhängig sind. Eine allgemeine Beziehung zwischen der Verseifungsgeschwindigkeit und der Zuammensetzung der Ester ist trotz des großen experimentellen Materials bisher nicht festgestellt. Die auf die alkalische Verseifungsgeschwindigkeit einwirkenden Eigenschaften der Ester sind zahlreich und stehen in keinem einfachen Zusammenhang zueinander, was A. Skrabal[30]) folgendermaßen zum Ausdruck bringt: „Uebersieht man das experimentelle Material, das auf die Frage des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und Reaktionsgeschwindigkeit Bezug hat, so hat es den Anschein, als ob jede konstitutionelle Veränderung der reagierenden Molekel in der Regel von mehrfachen Wirkungen begleitet wäre, die in ihrer Gesamtheit durch Superposition die mit der Konstitutionsänderung verknüpfte Geschwindigkeitsänderung bestimmen." In vielen Fällen aber, wo der eine Einfluß den andern überwiegt, sind gewisse Regelmäßigkeiten zu verzeichnen.

Die von mir untersuchten Ester gibt in systematischer Anordnung Tabelle b an, ferner die gefundenen Konstanten und zugleich deren auf die gleich 100 gesetzte Konstante des p-Oxybenzoesäuremethylesters bezogenen Werte, auch die bei Zimmertemperatur beobachteten Löslichkeiten in Wasser. Soweit die Verseifungen wegen der geringen Löslichkeit der Ester in wässrigem Medium, in wässrig-alkoholischer Lösung durchgeführt werden mußten, was eine Herabsetzung der Verseifungsgeschwindigkeit gegenüber der in wässrigem Medium geltenden zur Folge hat, sind mit Hilfe des bei dem Benzoesäuremethylester und Benzoesäure (α) monoglycerinester beobachteten Verhältnisses der Konstanten in Wasser und Wasseralkohol gleicher Konzentration die für jene Ester in Wasser geltenden Konstanten berechnet und die so berechneten Werte in Klammern beigefügt. (S. Tabelle b)

29) Eirk Larsson. Zeitschr. anorg. Chem. 183, (1929)
30) Ber. Wien. Acad. 135 2b (1926).

Tabelle b

Nomenklatur	Löslichkeit in Wasser 18°	K Verseifungskonstante	K bezogen auf p-Oxybenzmethylester — 100
1. Benzoesäuremethylester	b. 37° 0,136%	7,89	10 808
2. Benzoesäuremethylester	„	3,64	4 986 *)
3. Benzoesäureäthylester	—	2,00 (4,5)	2 740 (6165)
4. Benzoesäure(α)monoglycerinester	leichtlösl.	13,46	18 444
5. „ „	„	5,82	7 973
6. Salicylsäuremethylester	0,07%	0,386	529
7. Salicylsäure(α)monoglycerinester	4,5%	0,708	970
8. m-Kresotinsäure(α)monoglycerinester	1%	0,457	626
o—OH—p—$CH_3 \cdot C_6H_3$—COO · CH_2 · CHOH · CH_2OH			
9. p-Kresotinsäure(α)monoglycerinester	0,25%	0,708	970
C_6H_3—OH—CH_3—COO · CH_2 · CHOH · CH_2OH (2, 5, 1)			
10. m-Oxybenzoesäuremethylester	0,3%	1,048	1436
11. p-Oxybenzoesäuremethylester	0,25%	0,0730	100
12. p-Oxybenz-äthylester	0,12%	0,032	43,8
13. p- „ n-propylester	0,06%	0,0258	35,3
14. p- „ isoi-propylester	0,1%	0,0076	10,4
15. p- „ n-butylester	0,03%	0,0227	31,1
16. p- „ i-amylester	—	0,0215	29,5
17. p- „ allylester	—	0,0617	84,5
18. p- „ benzylester	—	0,0659	90,3
19. p-Oxybenzoesäure (α)monoglycerinester glykolester	2,0%	0,1116	153
20. p-Oxybenzoesäuremono-	1,5%	0,0842	115
21. Anissäuremethylester	—	1,068 (2,4)	1 463 (3 292)
22. Anissäureäthylester	—	0,715 (1,61)	980 (2204)
23. p-Aethoxybenzoesäuremethylester	—	0,909 (2,05)	1 245 (2802)

*) in 25%iger methylalkoholischer Lösung.

Tabelle b

Nomenklatur	Löslichkeit in Wasser 18°	K Verseifungskonstante	K bezogen auf p-Oxybenzmetylester = 100
24. p-Aethoxybenz. äthylest.	—	0,472 (1,06)	646,6 (1455)
25. p-Allyloxybenz. methyl.	—	0,847 (1,9)	1 163 (2617)
26. p-(α)Monoglycerinäther-benzoesäuremethylester $p—CH_2OH \cdot CHOH \cdot CH_2O—C_6H_4—COO \cdot CH_3$	0,25%	3,15	4 315
27. p-Glucosido-Oxybenzoesäure methylester $p—O_5H_{11}C_6O—C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_3$	leicht lösl.	3,79	5 178
28. Protokatechus äuremethylester	0,5%	0,0555	76,0
29. Protokatechus äure-n-propylester	0,15%	0,0262	35, 9
30. Vanillinsäuremethylester	0,2%	0,0819	112
31. „ „ äthylester	0,2%	0,0496	67,9
32. Veratrumsäure-methylester $C_6H_3—p—OCH_3—m—CH_3O—COO \cdot CH_3$	0,1%	1,589 (3,575)	2177 (4898)
33. α-Resorcylsäure-methylester $C_6H_3—OH—OH—COO \cdot CH_3$ (5, 3, 1)	0,20%	0,222	304
34. α-Resorcylsäure-n-propylester	0,1%	0,0803	110
35. β-Resorcylsäure äthylester $OH—C_6H_3—OH—COO \cdot CH_2 \cdot CH_3$ (2, 4, 1)	0,15%	0,0482	66,0
36. p-Methoxy-β-resorcylsäure-n-propylester $C_6H_3—OCH_3—OH—COO—C_3H_7$ (4, 2, 1)	— 0,155 (0,3487)	212	(478)
37. (γ) Resorcylsäure-n-propylester $C_6H_3—OH—OH—COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$ (6, 2, 1)	0,07%	0,0502	68,8
38. Gentisinsäuremethylester $C_6H_3—OH—OH—COO \cdot CH_3$ (5, 2, 1)	0 45%	2,53	3 466
39. „ n-propylester	0,13%	1,61	2 205
40. Gallussäuremethylester	1,1%	—	—

A.

Abhängigkeit der Verseifungsgeschwindigkeit von der Alkoholkomponente des Esters. [31])

In der Alkoholkomponente des Esters fand ich eine Abnahme der Konstanten der alkalischen Verseifung mit der Länge der Kette, wie aus der folgenden Tabelle c der Alkylester der p-Oxybenzoesäure zu ersehen ist.

Tabelle c.

	K
Paraoxybenzoesäuremethylester	100,0
„ „ äthylester	43,8
„ „ n-propylester	35,3
„ „ i-propylester	10,4
„ „ n-butylester	31,1
„ „ i-amylester	29,5
„ „ allylester	84,5
„ „ benzylester	90,3
„ „ monoglykolester	115
„ „ (α) monoglycerinester	153

Diese Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit ist auf die Raumerfüllung der Alkoholkomponente und gleichzeitig der verseifenden Molekel zurückzuführen. Einen großen Einfluß auf die alkalische Verseifungsgeschwindigkeit übt der Säurecharakter der Esterkomponenten aus. Je stärker der Säurecharakter der Esterkomponenten (Säurekomponente und Alkoholkomponente), um so rascher ist die Verseifung. Wir wissen, daß die Verseifungsgeschwindigkeit oft symbat mit der Säurestärke geht, es sind aber auch viele Ausnahmen in der Literatur bekannt und auch in meinen Untersuchungen sind Ausnahmen zu verzeichnen, auf die ich noch zurückkommen werde.

Es ist bekannt, daß die ungesättigten Säuren stärkere Säuren sind als die gesättigten, was durch die Doppelbindung erklärt wird. Wir sind berechtigt anzunehmen, daß eine doppelte Bindung auch beim Alkohol eine Art von Säurecharakter bewirkt. Der Allylester verseift, obwohl er der molekularen Größe nach dem Propylester nahesteht, viel schneller als dieser und auch schneller als Aethylester, weil der azidifizierende Einfluß der Doppelbindung den schwach hemmenden Einfluß der Raumerfüllung überwiegt. Man könnte auch in der Betätigung der Doppelbindung als Hydratationszentra eine Begründung des Verseifungsvorganges vermuten.

Das gleiche gilt auch für Benzylester. Die Steigerung der Konstante gegenüber dem Amylester und der schwache Abstieg gegenüber Methylester ist das Ergebnis zweier entgegengerichteten Wirkungen. Infolge der Raumerfüllung des Phenyls sollte seine Kon-

31) A. Skrabal. loc. cit.; H. Olsson. Diss. Lund 1927.

stante etwa dem i-Amylester sich nähern, aber infolge der starken Säurenatur des Phenyls steigt die Konstante an.

Durch Einführung von negativen Substituenten in das Molekül der Säure oder des Alkohols wird die Säurenatur des betreffenden Moleküls verstärkt. Die Einführung von Hydroxyl und Alkoxyl bewirkt eine Verstärkung des sauren Charakters der betreffenden Säure und des Alkohols. Hier ist wohl eine reine Fernwirkung des negativen Sauerstoffatoms zu verzeichnen. Die Ester der mehrwertigen Alkohole, die Glycerinester und Glykolester, haben noch eine größere Geschwindigkeitskonstante als der Methylester, weil der Einfluß der negativen Hydroxylgruppen überwiegend groß ist und daher die Verseifung beschleunigt. (Ueber den hemmenden Einfluß der Hydroxylgruppe siehe unter B).

Von den hemmenden Faktoren ist noch das sterische Hindernis zu erwähnen. Dies kann durch Anhäufung von Gruppen in der Nähe der Spaltungsstelle hervorgerufen werden. Die Ester der sekundären und tertiären Alkohole[32]) verseifen viel langsamer als die primären. Der sekundäre Propylester verseift fast 3,5 mal langsamer als der normale Ester.

B

Abhängigkeit der Verseifungsgeschwindigkeit von der Säurekomponente des Esters.

Es ist in der Literatur[33]) bekannt, daß Einführungen von negativen Substituenten in die Säuren sowohl die Dissoziationskonstante derselben als auch die Verseifungsgeschwindigkeit der Ester dieser Säuren erhöht, daß die beiden Veränderungen deutlich parallel gehen. Die Hydroxylgruppe wird als negativer Substituent angesprochen. Die aliphatischen Oxysäuren sind stärkere Säuren als die einfachen und die Verseifungsgeschwindigkeit der Ester dieser Oxysäuren ist auch beträchtlich größer. Ganz anders verhält sich die Hydroxylgruppe, wenn sie in den Benzolkern eingeführt wird. In ortho- und meta-Stellung bewirkt die Hydroxylgruppe auch hier eine Erhöhung der Dissoziationskonstante der Säure. Die Paraoxybenzoesäure ist aber eine schwächere Säure als Benzoesäure. (s. Tab. d. S. 17)

Betrachten wir nun die Verseifungskonstanten der Methylester der einfach und mehrfach hydroxylierten Benzoesäuren*) so sehen wir, daß im allgemeinen die Hydroxylgruppe eine Verzögerung der Verseifungsgeschwindigkeit hervorruft. Die Ester der betreffenden Säuren verseifen viel langsamer als die der

32) H. Olsson. loc. cit.
33) Palomaa. Ann. Acad. Scient. Fenn. Ser. A. 5,4 (1914); H. Olsson. Diss. Lund 1927; K. Kindler. Ann. d. Ch. 450; 452; 464; W. Ostwald. Z. phys. Ch. 3. (1889).
*) s. Tab. e. S. 20,

Benzoesäure. Diese Verzögerung ist auf den stark sauren Charakter der Hydroxylgruppe zurückzuführen. Die phenolische Hydroxylgruppe verhält sich wie eine schwach einbasische Säure. Bei der Verseifung haben wir es nicht mit einer einfachen Reaktion zwischen neutralen Ester und Hydroxylionen, sondern zwischen Esteranionen und Hydroxylionen zu tun. Die Ester sind als schwache Säuren zu betrachten. Der gleiche Vorgang besteht auch bei der Verseifung von Halbester zweibasischer Säuren[34]). Nach Jul. Meyer sind die Estersäuren schon für sich in ganz verschwindender Menge in Ionen dissoziiert, aber bei Gegenwart von Alkali bilden sich stark dissoziierte Alkaliverbindungen, die in negativ geladene Estersäureanionen und Alkaliionen gespalten sind. Diese geladenen Moleküle müssen sich anders verhalten als die neutralen. Wo auch immer im Estermolekül die elektrische Ladung lokalisiert ist, auf jeden Fall wird sich um das Molekül selbst ein elektrisches Feld bilden, welches auf die katalisierenden Ionen einwirkt. Das elektrische Feld des Estersäureanions sucht andere Anionen abzustoßen und abzulenken. Die Reaktion zwischen Hydroxylion und der Estergruppe des Estersäureanions findet demnach unter anderen Verhältnissen statt als bei neutralen Ester. Die Häufigkeit der Zusammenstöße wird vermindert und die Intensität herabgesetzt. Die Verseifungsbedingungen sind ungünstiger geworden.

Tabelle d

Nomenklatur	Dissz. konst.* k, bei 25°
1. Benzoesäure	$6{,}86\ 10^{-5}$
2. Salicylsäure	$1{,}06 \cdot 10^{-3}$
3. m--Kresotinsäure	$6{,}84 \cdot 10^{-4}$
4. p-Kresotinsäure	$8{,}41 \cdot 10^{-5}$
5. m-Oxybenzoesäure	$8{,}33 \cdot 10^{-5}$
6. p-Oxybenzoesäure	$2{,}90 \cdot 10^{-5}$
7. Anissäure	$3{,}20 \cdot 10^{-5}$
8. p-Aethoxybenzoesäure	—
9. p-Allyloxybenzoesäure	—
10. Protokatechussäure	$3{,}3 \cdot 10^{-5}$
11. Vanillinsäure	$3{,}0 \cdot 10^{-5}$
12. Veratrumsäure	$3{,}6 \cdot 10^{-5}$
13. Gentisinsäure	$1{,}08 \cdot 10^{-4}$
14. α-Resorcylsäure	$9{,}1 \cdot 10^{-5}$
15. β-Resorcylsäure	$5{,}15 \cdot 10^{-4}$
16. γ-Resorcylsäure	$5{,}0 \cdot 10^{-2}$
17. p-Methoxy-β-Res.	—

*) Wilhelm Ostwald. Ztschr. f. Physik. Chemie 3, 1889.

34) Jul. Meyer. Z. f. phys. Ch. 67, 257. (1909).

Von großer Bedeutung für den Einfluß des Substituenten, in unserem Falle der Hydroxylgruppe, ist seine Stellung im Benzolkern. Die Verseifungskonstanten der Ester der drei Monooxybenzoesäuren sind ganz verschieden. Diese Unterschiede können kaum nur einer verschiedenen Säurestärke zugeschrieben werden, sie sind vielmehr auch als Folge der verschiedenen Konstitution aufzufassen. Die größte Verzögerung der Verseifungsgeschwindigkeit bewirkt die para-Stellung der Hydroxylgruppe. Der Paraoxybenzoesäuremethylester hat die relative Konstante 100. Die ortho-Stellung bewirkt gegenüber der para-Stellung eine kleinere Verzögerung. Die Konstante des Salizylsäuremethylesters ist 528,8 Eine noch kleinere Verzögerung bewirkt die meta-Stellung. Die Konstante des Metaoxybenzoesäuremethylesters ist 1436. Wir sehen, daß die Geschwindigkeit der Esterverseifung mit der Stellung des Substituenten im Benzolkern variiert und, daß die Entfernung des Substituenten vom Karboxyl in entscheidender Weise die Intensität der Einwirkung beeinflußt. Diese Verschiedenheit läßt sich schwer erklären. Nehmen wir an, daß mit der Entfernung der Hydroxylgruppe von der Karboxylgruppe der hindernde Einfluß der elektrischen Ladung abnimmt, so muß die Geschwindigkeit der Verseifung in der Reihe Ortho-Meta-Para zunehmen, was aber bei dem Paraoxybenzoesäuremethylester nicht zutrifft, da dieser Ester am langsamsten verseift wird. Vielleicht wäre dies mit der schwachen Azidität der Paraoxybenzoesäure gegenüber den beiden anderen Säuren zu erklären. Auch kann man diese Verschiedenheit nach Skrabal[35]) auf den wiederholt festgestellten Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit der alkalischen Esterverseifung und der Azidität der Säure- und Alkoholkomponente der Ester zurückführen. Die Dissoziationskonstante der Paraoxybenzoesäure ist $2{,}9.10^{-5}$, während die der Metaoxybenzoesäure $8{,}33.10^{-5}$ beträgt. Was aber den Salizylsäuremethylester betrifft, der trotz der großen Dissoziationskonstante der Salizylsäure dennoch eine kleinere Verseifungskonstante als der Metaester zeigt, so könnte dies auf die in der Literatur[36]) festgestellte große sterische Behinderung der Ortho-Stellung zurückzuführen sein. Es mag dahingestellt bleiben, welche Erklärung richtiger ist, auf jeden Fall üben die beiden Faktoren, sowohl die Coulombschen Kräfte als auch die Säurestärke der Komponenten des Esters entscheidende Einflüsse auf die Verseifung.

Bei den Estern der Dioxybenzoesäuren ist im allgemeinen die Verseifungsgeschwindigkeit kleiner als bei den Monooxysäuren. Die Einführung einer zweiten Hydroxylgruppe in den Benzolkern ruft eine Verzögerung der Verseifungsgeschwindigkeit hervor. Von Einfluß ist hier die Stellung der gleichartigen Sub-

35) Ber. Wien Acad. 135 2b, 39 (1926).
36) W. Fürst. Diss. Hamburg. 1927. Zusammenstellung der Literatur betr. sterischer Behinderung.

stituenten zu der Karboxylgruppe einerseits und die gegenseitige Beeinflussung der Substituenten andererseits. Eine doppelte meta-Stellung wie auch eine doppelte ortho-Stellung der beiden Hydroxyle zur veresterten Karboxylgruppe verzögert die Verseifungsgeschwindigkeit. Die Konstanten der Methylester der α-Resorcylsäure und γ - Resorcylsäure sind beträchtlich kleiner als die der meta- und ortho-Oxybenzoesäuren. Sie betragen 304 und 195.

Eine para- meta-Stellung der beiden Hydroxyle zur Karboxylgruppe verlangsamt die Verseifung. Dasselbe gilt auch für ortho-para-Stellung. Protokatechussäuremethylester verseift langsamer als Paraoxybenzoesäuremethylester und der β-Resorcylsäuremethylester langsamer als der Salizylsäuremethylester. Dagegen ruft eine meta-ortho-Stellung der beiden Hydroxyle zur Karboxylgruppe wie beim Gentisinsäuremethylester die kleinste Herabsetzung der Verseifungsgeschwindigkeit hervor. Hier stehen die beiden Substituenten zueinander in para-Stellung. Da hier keine Hydroxylgruppe in para-Stellung zur Karboxylgruppe steht, findet hier die geringste Herabsetzung der Verseifungsgeschwindigkeit statt. Die Verseifungskonstante ist hier sogar größer als bei Einführung nur eines Hydroxyls in ortho- oder meta-Stellung zur Karboxylgruppe. Es scheinen die beiden Hydroxylgruppen in ihrer herabsetzenden Wirkung sich gegenseitig zu stören.

Ein Zusammenhang zwischen der Säurestärke der Säurekomponente des Esters und der Verseifungsgeschwindigkeit läßt sich hier nicht in Betracht ziehen und die Unterschiede der Geschwindigkeitskonstanten müssen auf starke konstitutionelle Einflüsse zurückgeführt werden.

Die Einführung des neutralen Substituenten CH_3 in den(α) mono-Glycerinester der Salizylsäure bewirkt in para-Stellung zur Karboxylgruppe und meta-Stellung zum Hydroxyl eine Verringerung der Verseifungsgeschwindigkeit, dagegen beim Einführen des Substituenten in meta-Stellung zur Karboxylgruppe und in para-Stellung zum Hydroxyl keine Veränderung der Verseifungsgeschwindigkeit.

Bei den Estern der verätherten Säuren (alkoxylierten) bewirkt die Verätherung der Hydroxylgruppe eine Steigerung der Geschwindigkeitskonstante. Mit der wachsenden Kohlenstoffzahl des Alkoxyls nimmt auch hier die Verseifungsgeschwindigkeit ab, aber in geringerem Maße. Die mehrwertigen Alkohole bewirken auch hier bei der Verätherung eine Beschleunigung der Verseifungsgeschwindigkeit wie Glycerin- und Glucosido-Aether-Benzoesäure. Die größte Steigerung der Verseifungsgeschwindigkeit wird bei der Verätherung der in para-Stellung befindlichen Hydroxylgruppe hervorgerufen. Die Konstante des Anissäuremethylesters ist 33mal größer als die des Paraoxybenzoesäuremethylesters. Bei der doppelten Verätherung des Protokatechussäuremethylesters (para-meta-Verätherung), also beim Veratrumsäuremethylester

steigt die Konstante von 76,03 auf 4898, also auf den 64fachen Wert an Auch die meta-Verätherung zeigt fast dieselbe Steigerung. Wenn aber in dem Protokatechussäuremethylester nur die meta-Hydroxylgruppe veräthert ist, die para-Hydroxylgruppe aber frei bleibt, wie beim Vanillinsäuremethylester steigt die Konstante von 76,03 auf 112. Das Verhältnis ist ungefähr 1:1,5. Das Verhältnis der Konstanten des Anissäuremethylesters zum Veratrumsäuremethylester ist auch ungefähr 1:1,5. Die Konstante des Veratrumsäuremethylesters setzt sich zusammen aus der Konstante des Anissäuremethylesters multipliziert mit dem Aenderungsverhältnis, welches der Verätherung der meta-Hydroxylgruppe entspricht, was mit der beobachteten Konstante gut übereinstimmt. Hervorzuheben ist, daß diese Uebereinstimmung noch nicht zu irgendwelchen Schlüssen berechtigt.

Wir sahen, daß eine meta-Verätherung bei gleichzeitiger para-Stellung der Hydroxylgruppe wie beim Vanillinsäuremethylester eine Steigerung der Konstante von 1 auf 1,5, bei einer para-Verätherung und orthostehenden Hydroxylgruppe wie beim para-Methoxy-β-Resorcylsäuremethylester eine Steigerung aber um 8,3 hervorruft, was besagt, daß die para-Verätherung eine viel größere Steigerung der Konstante bewirkt.

Die beschleunigende Wirkung, welche durch die Verätherung der Hydroxylgruppe hervorgerufen wird, beruht darauf, daß die die Verseifung hindernden Coulombschen Kräfte aufgehoben werden und die Anzahl der Kollisionen zwischen den katalysierenden Hydroxylionen und den nunmehr neutralen Estermolekülen vermehrt wird.

Tabelle e

Verseifungskonstanten der Methylester der verschiedenen Säuren.

1.	Benzoesäure	10808
2.	Salizylsäure	529
3.	Metaoxybenzoesäure	1436
4.	Paraoxybenzoesäure	100
5.	Anissäure	3292
6.	Para-äthoxybenzoesäure	2802
7.	Para-allyloxybenzoesäure	2617
8.	Protokatechusäure	76
9.	(α)Resorcylsäure	304
10.	(β)Resorcylsäure	150
11.	(γ)Resorcylsäure	195
12.	Gentisinsäure	3466
13.	Vanillinsäure	112
14.	Veratrumsäure	4898
15.	Para-Methoxy-(β)-Resorcylsäure	1242

II.

Beziehungen der Verseifungsgeschwindigkeit zur Wirkung auf Mikroorganismen.

Daß gewisse Beziehungen zwischen der Verseifungsgeschwindigkeit der Ester und ihrem biologischen Verhalten, speziell ihrer Fähigkeit, lokalanästhetisch zu wirken, bestehen, hat bereits K.Kindler gezeigt[37]). Er sagt: „Die Vorgänge in der lebenden Zelle sind physikalisch-chemischer Natur. Mithin muß die Art und Weise, wie diese Vorgänge von chemischen Verbindungen beeinflußt werden, von deren physikalisch-chemischen Eigenschaften abhängen."

Die von mir auf ihre Verseifungsgeschwindigkeit untersuchten Ester und die gefundenen Konstanten habe ich in der Tabelle f. zusammengestellt. Die Tabelle gibt außerdem die verschiedenen Wirkungsgrade gegenüber Mikroorganismen und einige physikalische Größen an, von denen ebenfalls irgendeine Beziehung zur biologischen Wirkung angenommen wird. Zum Vergleich sind die Wirkungsgrade und die physikalischen Größen des Methyl-para-Oxybenzoats gleich 1 gesetzt und die bei den anderen Estern gefundenen Werte darauf bezogen. In analoger Weise wurde die Konstante der Verseifungsgeschwindigkeit bei Methyl-p-oxybenzoat gleich 1 gesetzt, für die Konstante der anderen Ester aber der reziproke Wert berechnet, da ja die Verseifungskonstante der anderen Ester abnimmt. Die für die Wirkungsgrade und die physikalischen Größen mit Ausnahme der Verseifungskonstanten angegebenen Zahlenwerte sind berechnet aus den von Th. Sabalitschka[38]) mitgeteilten Beobachtungen. Die Tabelle f. ergibt ein gleichmäßiges Verhalten von Oberflächenaktivität und Wirkung bei Methyl-, Aethyl-, Propyl- und Butyl-Ester der Paraoxybenzoesäure, der stets am stärksten wirkende Benzylester paßt sich diesem Ansteigen nicht mehr an. Zu beobachten ist die im Vergleich zum Propylester geringe Oberflächenaktivität des Allylesters; es ist bekannt, daß durch Doppelbindung die Oberflächenaktivität erheblich herabgesetzt wird. Ziemlich ähnlich der Oberflächenaktivität ist der Lipoid/Wasser Verteilungskoeffizient. Die Werte der Verteilung Oel/Wasser lassen erkennen, daß die benutzten Stoffe wohl hauptsächlich auf dem Lipoidweg in die Einzeller eindringen und sich dort verbreiten.

Ein gleichmäßiges Verhalten der Verseifungsgeschwindigkeit und Wirkung sehen wir beim Methyl-, Aethyl-, n-Propyl-, Butyl- und iso-Amyl-Ester der Paraoxybenzoesäure. Die Konstanten der Verseifungsgeschwindigkeit verhalten sich also umgekehrt wie die Wirkungsgrade. Je langsamer die Verseifung, desto größer ist die Wirkung der Ester. Allyl-, Benzyl- und der sekundäre Propylester fallen aber aus der Reihe heraus.

Die Bedeutung physikalischer Vorgänge und physikalischer

37) Arch. d. Pharmaz. u. Ber. d. Deutsch. Pharmaz. Ges.. 541 (1929)
38) Arch. d. Pharmaz. u. Ber. d. Deutsch. Pharmaz. Ges: Heft 4, (1929):

Eigenschaften der Stoffe für die Wirkung ist sehr groß. Wir kennen zugleich auch das Uebereinandergreifen dieser Vorgänge und der Einflüsse physikalischer Eigenschaften bei der Wirkung. Bei diesem Komplex von Einflüssen physikalischer Eigenschaften ist es nicht wunderlich, daß eine gleichmäßige Beziehung nur innerhalb gewisser Grenzen aufzufinden sei. Ist die Wirkung einer Gruppe von Stoffen hauptsächlich durch eine oder mehrere wieder unter sich miteinander in Beziehung stehenden physikalischen Eigenschaften bedingt, so kann man wohl eine zahlenmäßige Beziehung auch nur einer dieser Eigenschaften zur Wirkung feststellen, wobei aber nicht gesagt ist, daß es gerade diese Eigenschaft ist, welche die Wirkung des Stoffes hauptsächlich verursacht.

Die Lipoidlöslichkeit oder besser die Lipoid/Wasser Verteilung des Stoffes ist von sehr großer Wichtigkeit für die bakterizide Wirkung wie Overton[39]) in seiner Lipoidtheorie festgestellt hat und die gute Symbasie zwischen Wirkung und Lipoid/Wasser Verteilung bestätigt das. So ist anzunehmen, daß bei Allyl, Benzyl und sec.-Propyl der Einfluß der Lipoid/Wasser Verteilung überwiegend und für die Wirkung maßgebend ist.

In der folgenden Tabelle g sind die Wirkungsgrade der Gärungsverhinderung der Propylester verschiedener Säuren[40]) bezogen auf den gleich 1 gesetzten Paraoxybenzoesäurepropylester und die Geschwindigkeitskonstanten der Methyl- und Propylester der verschiedenen Säuren bezogen auf den gleich 100 gesetzten Paraoxybenzoesäuremethylester angegeben.

Auch hier lassen sich Gleichmäßigkeiten feststellen. Die Ester der Paraoxybenzoesäure wirken stärker als die der Benzoesäure oder Salizylsäure, wie auch die Verseifungsgeschwindigkeit der Ester der letztgenannten Säuren größer ist als die der Paraoxybenzoesäure. Die Wirkungsgrade der Ester der β, γ und α-Resorcylsäure verhalten sich umgekehrt wie ihre Geschwindigkeitskonstanten. Die Wirkung des Gentisinsäurepropylesters ist klein, wie auch der Ester sehr rasch verseift wird. Eine Ausnahme macht Protokatechussäurepropylester, der zwar sehr langsam verseift, aber trotzdem eine kleine Wirkung hat. Wenn die meta-Hydroxylgruppe in dem Ester verätherт ist, so steigt die Wirkung, gleichfalls die Verseifungsgeschwindigkeit. Bei der para-Verätherung der β-Resorcylsäure nimmt die Wirkung ab, dagegen die Verseifungsgeschwindigkeit zu. Der Veratrumsäurepropylester hat den größten Wirkungsgrad und auch eine sehr große Verseifungskonstante.

Es konnte somit auch hier eine gewisse Uebereinstimmung zwischen ansteigendem Wirkungsgrad und abfallender Verseifungsgeschwindigkeit beobachtet werden. Andererseits bestand diese Uebereinstimmung auch hier wiederum häufig nicht, es nahm

39) Z. f. Phys. Chem, 22, 189 (1897).
40) Mitteilungen von Th. Sabalitschka.

vielmehr die Geschwindigkeit der Verseifung zugleich mit ansteigendem Wirkungsgrad zu. Man wird das ebenso wie oben auf den erheblichen Einfluß der Verteilung Lipoid/Wasser auf den Wirkungsgrad zurückführen müssen.

Tabelle f

Nomenklatur d. Ester	Gärungs-verhind.	Staphylokokkus Abtöt	Staphylokokkus Entwicklung Verhinderung.	Oberflächen Ak-tivität.	Lip-Wass Vert. Koeffiz.	Geschwindkonstant K
Methyl-p-oxybenzoat	1	1	1	1	1	1
Aethyl-p- „	1,4	2,7	2,7	3,82	2,83	2,28
n-Propyl „	6,8	5,8	5,7	18,2	10,83	2,83
n-Butyl „	10,8	14,2	10,7	57,3	14,2	3,21
i-Amyl „	14,3	23,5	16,7	—	—	3,40
Allyl „	4,0	4,6	—	8,0	6,33	1,18
s-Propyl „	4,(	5,0	—	13,5	6,1	9,6
Benzyl „	18,6	32,0	36,3	45,3	99,2	1,11

Tabelle g

	Methyl K	Propyl K	Wirkungsgrad der Propylest.
Paraoxybenzoesäure	100	35	1
Protokatechussäure	76	36	0,32
(β)-Resorcylsäure	—	52(ber.)	1,95
(γ)-Resorcylsäure	—	69	0,73
(α)Resorcylsäure	304	110	0,24
Salizylsäure	529	—	—
Metaoxybenzoesäure	1436	—	—
Gentisinsäure	3466	2205	0,29
Vanillinsäure	112	—	0,42
p-Methoxy-(β)-Resorcylsäure	—	478	1,04
Veratrumsäure	4901	—	11,12

Zusammenfassung.

I.

1) Diese Versuche bestätigen die Beobachtung anderer, daß bei Estern derselben Säure mit homologen Alkoholen die Geschwindigkeit der alkalischen Verseifung mit steigender Alkylgröße abnimmt. Nicht paßt sich der Benzylester dieser Anordnung an, vielmehr wird er fast ebenso schnell verseift, als der entsprechende Methylester. Die Verseifung wird beschleunigt durch Doppelbindung und alkoholische Hydroxylgruppen im Alkyl; der Ester des sekundären Propylalkohols wird langsamer verseift als der gleichartige Ester des primären Propylalkohols.
2) Phenolische Hydroxylgruppen im Säureanteil der Ester setzen die Geschwindigkeit der alkalischen Verseifung herab, am stärksten in p-Stellung, am schwächsten in m-Stellung zur Karboxylgruppe. Mehrere phenolische Hydroxyle vermindern die Verseifungsgeschwindigkeit meist noch stärker als ein Hydroxyl. Der Einfluß mehrerer Hydroxyle ist erheblich von ihrer Anordnung zu einander und zur Karboxylgruppe abhängig. Im Phenyl des Säureanteils stehende Alkylgruppen setzen je nach ihrer Anordnung zur Karboxylgruppe die Verseifungsgeschwindigkeit mehr oder weniger herab, sie erhöhen aber die Verseifungsgeschwindigkeit, wenn sie in phenolische Hydroxylgruppe des Säureanteils eingeführt werden, am meisten bei Einführung in ein paraständiges Hydroxyl.
3) Die beobachtete Abhängigkeit der Verseifungsgeschwindigkeit von der chemischen Konstitution der Ester wird durch sterische und durch Ladung bedingte Einflüsse erklärt.

II.

Bei den Estern der Paraoxybenzoesäure mit den normalen gesättigten aliphatischen Alkoholen steigt die Wirkung auf Mikroorganismen mit dem Fallen der Verseifungsgeschwindigkeit an. Ein abweichendes Verhalten zeigen die Ester des sekundären Propylalkohols, des Allylalkohols und des Benzylalkohols. Beim Vergleich der Wirkung auf Mikroorganismen und der Verseifungsgeschwindigkeit verschiedener strukturchemisch zueinander in Beziehung stehender Ester karbozyklischer Säuren mit denselben

Alkoholen war ebenfalls häufig ein Ansteigen der Wirkung mit abnehmender Verseifungsgeschwindigkeit zu beobachten, mitunter aber auch das Gegenteil.

Es ist anzunehmen, daß die Wirkung derartiger Ester auf Mikroorganismen weit mehr von anderen Eigenschaften, so besonders von ihrer Verteilung Lipoid/Wasser beeinflußt wird, als von ihrer Verseifungsgeschwindigkeit. Die Annahme eines Einflusses der Verseifungsgeschwindigkeit auf die hier beobachtete biologiche Wirkung setzt die Fähigkeit der Mikroorganismen voraus, die Ester zu verseifen und dadurch zu entgiften; diese Fähigkeit ist noch nicht erwiesen. Es ist der Mechanismus der Einwirkung solcher Ester auf die gesamte Oberfläche einzelliger Mikroorganismen auch ein ganz anderer als der Mechanismus der Einwirkung der Ester auf die höheren Organismen bei Einführung in diese über den Magen- Darm-Kanal.

Nachdem hier die Möglichkeit einer Verseifung bekannt ist, liegt unter diesen Umständen die von K. Kindler beobachtete Abhängigkeit der Esterwirkung von der Verseifungsgeschwindigkeit wesentlich näher, trotzdem dürften auch in diesem Falle die anderen physikalischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der Ester neben ihrer Verseifungsgeschwindigkeit die Wirkung stark beeinflussen.

Experimenteller Teil.

1) Beschaffung der zu den Versuchen benötigten Ester und Säuren.
2) Versuchsmethodik.
3) Benutzte Indikatoren und ihre Anwendung.
4) Die Ermittlung der Konstanten.

---

1) Beschaffung der zu den Versuchen benötigten Ester und Säuren.

Die zu den messenden Versuchen benötigten Ester und Säuren wurden von mir größtenteils dargestellt. Die Ester waren nur zum geringen Teil im Handel erhältlich und mußten daher besonders zubereitet werden. Die Darstellung geschah nach den Angaben der Literatur[41]). Mit Rücksicht auf den Zweck der Versuche war es nötig, Präparate größter Reinheit in Händen zu haben; deshalb wurden auch die aus dem Handel bezogenen Ester und Säuren nochmals einer besonderen Reinigung unterzogen. Alle dargestellten Ester wurden mehrmals nach sorgfältiger Umkristallisation oder Destillation auf ihren Schmelzpunkt bezw. Siedepunkt

41.) Diss. W. Boldt, Berlin 1928; Diss. H. Jeglinski, Berlin 1927. Diss. L. Schweizer, Berlin 1929; Diss. Tietz, Berlin 1930.

geprüft. Außerdem wurde die Reinheit der Ester durch die totale Verseifung und Titration der phenolischen Hydroxylgruppe bei den Estern der Monooxysäuren als einbasische Säuren mit Alizaringelb R — Natriumsalz — festgestellt. In den Tabellen wird nur eine kurze Darstellung der Ester angegeben nebst dem Schmelzpunkt bezw. Siedepunkt.

2) Versuchsmethodik.

Die Verseifung der Ester wurde folgendermaßen durchgeführt. Zunächst wurden die dazu nötigen Lösungen von Barytlauge und Salzsäure vorbereitet und genau auf 0,04-normal eingestellt. Das hierfür verwendete destillierte Wasser wurde durch mehrstündiges Kochen von Kohlensäure befreit.

Als Reaktionsgefäße dienten 100ccm fassende Meßkolben aus Jenaer Glas, die mit der 0,04-n. Barytlauge bis zur Marke gefüllt wurden. Diese Lösungen (es wurden immer zwei parallel laufende Versuche angestellt) wurden in dem auf 37° konstant eingestellten elektrischen Thermostaten über Nacht stehen gelassen. Da die Ester in Wasser schwer löslich waren, aber in alkalischer Lösung wegen Phenolatbildung sich auflösen, so wurde diese Schwierigkeit dadurch behoben, daß die gewünschten Mengen Ester zuerst auf Glanzpapier genau abgewogen und dann in die Lauge eingeführt waren. Bei den flüssigen Estern wurde die notwendige Menge Ester zuerst mittels einer Kapillare in den Meßkolben eingewogen, dieser dann mit der temperierten Barytlauge gefüllt und kräftig durchgeschüttelt bis alles aufgelöst war. Die Ester mit verätherter Hydroxylgruppe mußten, da sie in Lauge unlöslich waren, in einer 25prozentigen methylalkoholischen Lösung von Barytlauge verseift werden. Die Ester der Dioxybenzoesäuren sind in alkalischer Lösung außerordentlich empfindlich gegen Luftsauerstoff, besonders beim Schütteln, und nehmen allmählich Färbungen an, was die genaue Titration erschwert. Daher wurden besonders angefertigte Meßkolben benutzt, die über die Marke hinaus einen ganz kleinen Raum an Luft zwischen der Flüssigkeit und dem Glasstopfen hatten. Durch diese Maßnahme war eine Oxydation und starke Färbung der Flüssigkeit verhindert und die Messungen ermöglicht.

Die Konzentration des Esters in der Lauge war stets bei allen Versuchen 0,01-normal. Die Konzentration der Barytlauge war 0,04-normal; bei Alkoxyestern und Gentisinsäuremethyl- und Propylester wegen der raschen Verseifung 0,02-normal und bei Glukosidoester und Methyl-Aethylester der Benzoesäure wegen deren außerordentlich schnellen Verseifbarkeit 0,01-n.

Nachdem die abgewogene Menge Ester in die Barytlösung eingeführt war, schüttelte ich die Lösung kräftig durch, um den Ester schnell in Lösung zu bringen und stellte den Meßkolben wieder in den Thermostaten. Der Reaktionsbeginn wurde festge

stellt und nach bestimmten regelmäßig wachsenden Abständen die einzelnen Messungen vorgenommen. Als Titriergefäße waren eine Anzahl kleinere Erlenmayer aus Jenaer Glas von 50ccm Inhalt vorbereitet, die mit je 10 ccm 0,04-n. Salzsäure beschickt und in Eiswasser gekühlt waren. Aus dem Reaktionsgemisch entnahm ich jeweils mit der Pipette 10ccm und gab diese sofort in die 10 ccm gekühlte Salzsäure. Zurücktitriert wurde mit derselben 0,04-n. Barytlauge, wobei ich mich der Nernst-Bürette bediente. Als Indikatoren habe ich Bromkresolpurpur und Neutralrot benutzt.

3) Benutzte Indikatoren und ihre Anwendung.

1) *Bromkresolpurpur:* Dibromorthokresolsulfophtalein.

0,1 proz. Lösung:

0,1 gr. Bromkresolpurpur wird in 40ccm Alkohol gelöst, dann wird mit Wasser auf 100ccm verdünnt.

Umschlagsgebiet in Wasser zwischen PH 5,2 bis 6,8 von gelb (sauer) nach Purpur (alkalisch). Auf 10 ccm 1—2 Tropfen.

In 99,7 proz. Alkohol zeigt der Indikator eine grüngelbe Farbe. 25ccm Alkohol mit 0,1ccm 0,01-n. Salzsäure färben den Indikator rein gelb; umgekehrt mit 0,1ccm 0,01-n. Lauge — blaugrün bis blau.

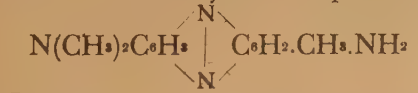
Sehr scharfer Umschlag.

Die phenolische Hydroxylgruppe der Ester wird nicht mittitriert. Schon beim Zusatz eines halben Tropfens 0,04-n. Barytlauge zu 10ccm 0,01-n. Ester ist der Umschlag in Purpur sehr scharf.

Der Einfluß der Temperatur auf das Umschlagsgebiet des Indikators ist gering.

Der geeigneteste Indikator für die Versuche.

2) *Neutralrot:* as-Dimethyldiaminophenazinchlorid.



0,1 proz. Lösung:

0,1 gr Neutralrot wird in 60ccm Alkohol gelöst, dann wird mit Wasser auf 100 ccm angefüllt.

Umschlagsgebiet zwischen PH 6,8 bis 8,0 von rot nach gelborange. Auf 10ccm 2—3 Tropfen Indikator. Geeigneter Indikator.

Die phenolische Hydroxylgruppe des Esters wird nicht mittitriert. Der Indikator gibt beim Zusatz von 1 Tropfen 0,04-n. Barytlauge zu 10 ccm0,01-n. Ester einen scharfen Umschlag von rot in Fuchsin-rosa. Scharfer Umschlag.

In 99,7 proz. Alkohol ist der Indikator gelb (alkalisch).

25ccm 99,7 proz. Alkohol mit dem Indikator versetzt sind schon nach Zusatz von 0,1 ccm 0,01n. Salzsäure rosarot. Der Umschlag in Alkohol ist also sehr scharf.

3) *Alizarangelb R.* (Natriumsalz) p-Nitroanilinazosalizylsäurenatrium.

0,1 proz. wässrige Lösung:
Umschlagsgebiet zwischen PH 10,01 bis 12,1 von gelb nach lila. Auf 10ccm 1 Tropfen Indikator.
Geeignet nur zur Titration der phenolischen Hydroxylgruppen der Ester der Paraoxybenzoesäure als einbasische Säuren, um ihre Reinheit festzustellen. Der Umschlag ist noch gerade beim Neutralisationspunkt erkennbar.
Die Säure kann man zwar zweibasisch titrieren, aber der Umschlag ist unscharf und kommt allmählich, so daß die praktische Verwendung des Indikators bei den Titrationsmessungen der Verseifung nach der gemachten Erfahrung unzweckhaft erscheint. Auch bei guter Uebung kann es doch zu irreführenden Titrationen führen.

Die Säuren, deren Ester verseift wurden, wurden vorher auch für sich stets in ihrem Verhalten gegen die Indikatoren 1 und 2 geprüft, um ihre Einbasizität sicher zu erweisen.

4) *Ermittlung der Konstanten.*

Die Konzentrationen der Ester und des Alkalis und ihre zeitlichen Aenderungen sind in den Tabellen stets in Kubikzentimetern dieses Alkalis angegeben. Als Einheitskonzentration wird jedoch die 1 normal Lösung benutzt. Die Werte für K sind daher mit $\frac{10}{0{,}04} = 250$ multipliziert.

Zur Kontrolle der gemessenen Anfangskonzentrationen von Ester und Alkali wurde die Lösung vollständig verseift, indem eine Probe eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt wurde. Die totale Hydrolyse ergab stets eine Uebereinstimmung mit der gravimetrisch festgelegten Esterkonzentration.

Aus der zur Neutralisation der jeweils erhaltenen Mischungen von 10ccm Reaktionsgemisch und 10ccm Salzsäure verbrauchten Anzahl ccm Barytlauge wurde die Verseifungskonstante K der bimolekularen Reaktion berechnet nach der Gleichung

$$K = \frac{1}{A-B} \cdot \frac{1}{t} \ln \frac{(A-X)B}{(B-X)A}$$

oder in dekadeschen Logarithmen umgerechnet:

$$K = \frac{2{,}303}{(A-B)t} \lg \frac{(A-X)B}{(B-X)A}$$

wo A = die Anzahl Ccm der zur Analyse entnommenen Lauge
B = die Anzahl Ccm des zur Analyse entnommenen Esters in der Molarität der Barytlauge ausgedrückt.
X = die umgesetzte Menge Ester
t = die Zeiteinheit in Minuten.

Die Größen a und b in den Tabellen bedeuten die Konzentration der Lauge und des Esters in Mol pro Liter ausgedrückt.

Nur bei den Benzoesäureestern und Glukosido-p-Oxybenzoesäuremethylester, bei welchen äquivalente Mengen von Ester und Base angewendet wurden, konnte für die Berechnung der K die einfache Gleichung in Anwendung kommen, nämlich

$$K = \frac{1}{tA} \cdot \frac{X}{A-X}$$

wo A die Anzahl der Ccm der zur Analyse entnommenen Lauge und Ester in der Molarität der Barytlauge ausgedrückt.
X die umgesetzte Menge Ester, t = die Zeiteinheit in Minuten.

Es sei die Berechnung eines Versuchsergebnisses mit Paraoxybenzoesäuremethylester als Beispiel angeführt.
10ccm Analysengemisch entsprechen 10ccm 0,04-n. Barytlauge und 10ccm 0,01-n. Ester, oder in Konzentration der Lauge ausgedrückt, - 2,5ccm 0,04-n. Lauge. 10ccm 0,04-n. Salzsäure sind 10ccm 0,04-n. Barytlauge äquivalent. In der Formel wurden die Werte für A-10ccm 0,04-n. Barytlauge, B-2,5ccm 0,04-n. eingeführt. Nach t-60 Minuten wurden 0,4ccm 0,04-n. Barytlauge zur vollständigen Neutralisation der durch die Verseifung entstandenen Säure verbraucht, also

X = 0,4ccm 0,04-n. Barytlauge
A-X = 10-0,4=9,6 „
B-X = 2,5-0,4 = 2,1 „
A-B = 10-2,5 = 7,5 B:A = ¼

In die Formel eingesetzt: $K = \frac{2{,}303}{7{,}5 \cdot 60} \lg \frac{9{,}6 \cdot 1}{2{,}1 \cdot 4}$

lg 60 = 1,77815
+lg 7,5 = 0,87506
2,65321
lg 9,6 = 0,98227
—
lg 8,4 = 0,92428
0,05799
—
$\bar{2}$,76335
+ lg 2,303 0,36229
$\bar{1}$,12564
—(lg 7,5+lg 60) 2,65321

K = 4,47243 = 0,000296, in Literäquivalente umgerechnet $K = \frac{0{,}000296 \cdot 10}{0{,}04} = 0{,}074$

Tabelle 1.

Benzoesäuremethylester: C_6H_5-COO.CH_3 Kahlbaumpräparat
Siedepunkt 199° (88° bei 9mm Hg) Mol -Gew. 136,06
Eingewogene Menge Ester 0,1361 gr. V-100ccm
a-0,01n.; b-0,01n.; A-2,5, B-2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
4	0,60	7,89
10,0	1,10	7,86
19	1,50	7,89
32,5	1,80	7,91
50,5	2,00	7,92
73	2,13	7,89
—	2,50	—
	Mittel	7,89

Tabelle 2.

Benzoesäuremethylester in 25% Methylalkohol. Lösung.
Eingewogene Menge Ester 0,1361 gr. V-100ccm
a-0,0ln,; b-0,0ln,; A-2,5, B-2,5ccm 0,04n Barytlauge

t	*x*	*k*
5	0,38	3,58
9	0,62	3,67
15,5	0,90	3,63
32	1,35	3,67
66	1,77	3,67
—	2,50	—
	Mittel	3,64

Tabelle 3.

Benzoesäureaethylester in 25% Methylalkohol. Lösung.
Kahlbaumpräparat.
Siedepunkt: 212-213° Mol-Gew. 150,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1501 gr. V-100ccm.

a-0,01n.; b-0,01n.; A-2,5ccm. B-2,5ccm 0,04n.; Barytlauge

t	*x*	*k*
25	0,83	1,99
54	1,30	2,01
105	1,70	2,02
200	2,00	2,00
—	2,50	—
	Mittel	2,00

Tabelle 4.

Benzoesäure(α)monoglycerinester.
Darstellung: aus Benzoesäure, Glycerin und Schwefelsäure(60%)
Schmelzpunkt: 36° Mol-Gew. 196,1
Eingewogene Menge Ester 0,1961 gr. V-100ccm.
a-0,0ln.; b-0,0ln.; A-2,5ccm B-2,5ccm 0,04n Barytlauge

t	*x*	*k*
5	1,00	13,33
10	1,44	13,58
16	1,70	13,28
26	1,95	13,64
—	2,50	—
	Mittel	13,46

Tabelle 5.

Benzoesäure(α)monoglycerinester. in 25% Methylalkohol. Lösung.
Eingewogene Menge Ester 0,1961 gr. V-100ccm.
a-0,0ln; b-0,0ln; A-2,5ccm B-2,5ccm 0,04n Barytlauge.

t	*x*	*k*
8	0,80	5,88
16	1,20	5,77
31	1,60	5,73
60	1,95	5,91
—	2,50	—
	Mittel	5,82

Tabelle 6.

Salicylsäuremethylester:
Kahlbaumpräparat.
Siedepunkt: 224° Mol-Gew. 152,1
Eingewogene Menge Ester 0,1521 gr. V-100ccm.
a-0,04n.; b-0,0ln; A-10ccm B-2,5ccm 0,04n Barytlauge

t	*x*	*k*
11,5	0,4	0,387
26	0,8	0,388
46	1,2	0,381
72	1,6	0,392
100	1,85	0,381
—	2,50	—
	Mittel	0,386

Tabelle 7.

Salicylsäure (α) monoglycerinester:
Darstellung: aus Salicylsäure, Glycerin und 60% Schwefelsäure. 40 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt.
Schmelzpunkt: 76° Mol-Gew. 212,1
Eingewogene Menge Ester 0,2121 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
12	0,70	0,711
23	1,15	0,716
40	1,60	0,706
66	2,00	0,700
107	2,30	0,705
—	2,50	—
	Mittel	0,708

Tabelle 8.

m-Kresotinsäure (α) monoglycerinester: o-OH-p-CH_3.C_6H_3COO CH_2.CHOH.CH_2OH.
Darstellung: aus der Säure und Glycerin mittels 60% Schwefelsäure als Katalysator. 40 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt.
Schemlzpunkt: 98,5° Mol.-Gew. 226,1.
Eingewogene Menge Ester 0,2261 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
12,5	0,50	0,458
27	0,95	0,467
44	1,30	0,451
66	1,65	0,454
102	2,00	0,453
—	2,50	—
	Mittel	0,457

Tabelle 9.

C_6H_3—OH—CH_3—COO · CH_2 · CHOH . CH_2OH (2, 5, 1)
p-Kresotinsäure (α) monoglycerinester:
Darstellung: aus der Säure, Glycerin und 60% Schwefelsäure als Katalysator. 40 Stunden erwärmt.
Schmelzpunkt: 82° Mol-Gew. 226,1
Eingewogene Menge Ester 0,2261 gr. V-100ccm
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
12	0,70	0,711
23	1,15	0,716
40	1,60	0,706
66	2,00	0,700
107	2,30	0,705
—	2,50	—
	Mittel	0,708

Tabelle 10.

m-Oxybenzoesäuremethylester.
Darstellung: aus der Säure und dem Alkohol mittels Schwefelsäure als Katalysator. Schmelzpunkt: 71—71,5° Mol-Gew. 152,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1521 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
6	0,55	1,066
17	1,20	1,032
34	1,80	1,053
44	2,00	1,050
60	2,20	1,040
—	2,50	—
	Mittel	1,048

Tabelle 11.

p-Oxybenzoesäuremethylester
Darstelung: aus Methylalkohol und der Säure.
Schmelzpunkt: 131°. Mol-Gew. 152,06.
Eingewogene Menge Ester 0,1521 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
60	0,40	0,0742
108	0,65	0,0722
180	0,98	0,0731
300	1,38	0,0727
480	1,78	0,0728
—	2,50	—
	Mittel	0,0730

Tabelle 12.

p-Oxybenzoesäureäthylester
Darstellung: aus dem Alkohol und der Säure mittels Salzsäure als Katalysator. Schmelzpunkt 116°. Mol-Gew. 166,08
Eingewogene Menge Ester 0,1661 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
100	0,30	0,032
180	0,50	0,032
360	0,88	0,032
500	1,15	0,033
1800	2,15	0,032
—	2,50	—
	Mittel	0,032

Tabelle 13.

p-Oxybenzoesäure-normal-propylester.
Darstellung: aus der Säure und dem Alkohol unter Einleiten von HCL-Gas. Kochzeit 6 Stunden.
Schmelzpunkt: 98°. Mol-Gew. 180,01.
Eingewogene Menge Ester 0,1800 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
180	0,42	0,0261
360	0,75	0,0258
600	1,10	0,0257
1320	1,75	0,0255
1800	2,00	0,0257
—	2,50	—
	Mittel	0,0258

Tabelle 14.

p-Oxybenzoesäure-secundär-propylester.
Darstellung: Analog dem Normalpropylester.
Schmelzpunkt: 87,5° Mol-Gew. 180,1
Eingewogene Menge Ester 0,1800 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
500	0,35	0,00768
1800	1,00	0,00751
3120	1,45	0,00760
4680	1,80	0,00765
—	2,50	—
	Mittel	0,00761

Tabelle 15.

p-Oxybenzoesäure-normal-butylester.
Darstellung: aus der Säure und dem Alkohol unter Einleiten von Salzsäuregas. Kochzeit: 6 Stunden.
Schmelzpunkt: 72°. Mol-Gew. 194,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1941 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
250	0,50	0,0229
390	0,72	0,0226
630	1,05	0,0230
1320	1,65	0,0227
1800	1,90	0,0225
—	2,50	—
	Mittel	0,0227

Tabelle 16.

p-Oxybenzoesäureisoamylester.
Darstellung: aus dem Alkohol und der Säure unter Einleiten von Salzsäuregas. Erhitzen 14 Stunden.
Schmelzpunkt: 52°. Mol.-Gew. 208,1
Eingewogene Menge Ester 0,2081 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
180	0,35	0,0213
360	0,65	0,0217
500	0,85	0,0218
1320	1,60	0,0214
1920	1,90	0,0211
—	2,50	—
	Mittel	0,0215

Tabelle 17.

p-Oxybenzoesäureallylester.
Darstellung: aus Alkohol und Säure unter Einleiten von Salzsäuregas. 8 Stunden am Rückflußkühler gekocht.
Schmelzpunkt: 105°. Mol-Gew. 178,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1781 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
62	0,35	0,0619
115	0,60	0,0616
180	0,85	0,0605
300	1,25	0,0622
480	1,65	0,0624
—	2,50	—
	Mittel	0,0617

Tabelle 18.

p-Oxybenzoesäurebenzylester.
Darstellung: aus dem Alkohol und der Säure durch Sättigung mit Salzsäuregas. 9 Stnuden erhitzt.
Schmelzpunkt 113°. Mol-Gew. 228,1
Eingewogene Menge Ester 0,2281 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
67	0,40	0,0664
120	0,65	0,0650
192	0,95	0,0657
300	1,30	0,0661
425	1,60	0,0665
615	1,90	0,0659
—	2,50	—
	Mittel	0,0659

Tabelle 19.

p-Oxybenzoesäure (α) monoglycerinester.
Darstellung: aus Glycerin, Schwefelsäure (60%) und p-Oxybenzoesäure. 10 Stunden am Wasserbad erhitzt.
Schmelzpunkt: 153—154°. Mol-Gew. 212,1
Eingewogene Menge Ester 0,2121 gr. V = 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
40	0,40	0,1113
70	0,65	0,1114
120	1,00	0,1127
200	1,40	0,1117
300	1,75	0,1124
420	2,00	0,1100
—	2,50	—
	Mittel	0,1116

Tabelle 20.

p-Oxybenzoesäuremonoglykolester.
Darstellung: aus der Säure und dem Alkohol mittels Schwefelsäure als Katalysator.
Schmelzpunkt: 134—135°. Mol-Gew. 182,1
Eingewogene Menge Ester 0,1821 gr. V = 100 ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
60	0,45	0,0847
120	0,80	0,0840
196	1,15	0,0840
300	1,50	0,0838
425	1,80	0,0843
—	2,50	—
	Mittel	0,0842

Tabelle 21.

Anissäuremethylester.
Darstellung: aus p-Oxybenzoesäuremethylester gelöst in Aceton, kaliumkarbonat und Methyljodid. 7 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Schmelzpunkt: 50°. Mol-Gew. 166,08. 25%ige Methylalkohol. Lösung. Eingewogene Menge Ester 0,1661gr. V = 100ccm
a - 0,02n.; b - 0,01.; A - 5ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
18	0,75	1,079
33	1,15	1,075
61	1,62	1,070
96	1,95	1,063
146	2,20	1,055
—	2,50	—
	Mittel	1,068

Tabelle 22.

Anissäureäthylester.
Darstellung: Kahlbaumpräparat.
In 25%iger Methylalkohol-Lösung.
Schmelzpunkt: 7—8°. Siedepunkt: 262°. Mol-Gew. 180,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1801 gr. V = 100 ccm.
a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
25	0,70	0,711
46	1,10	0,720
78	1,50	0,718
125	1,85	0,708
195	2,15	0,720
—	2,50	—
	Mittel	0,715

Tabelle 23.

p-Aethoxybenzoesäuremethylester.
Darstellung: analog. Anissäuremethylester. 25%ige Methylalkohol. Lösung. Schmelzpunkt: 39°. Mol. Gew. 180,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1801 gr. V - 100ccm.
a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
18	0,65	0,899
34	1,05	0,909
61	1,50	0,918
96	1,85	0,922
144	2,10	0,895
—	2,50	—
	Mittel	0,909

Tabelle 24.

p-Aethoxybenzoesäureäthylester.
Darstellung: analog Anissäuremethylester. 25%ige Methylalk. Lösung. Siedepunkt: 144° bei 14 mm Hg. Mol-Gew. 194,1
Eingewogene Menge Ester 0,1941 gr. V - 100ccm.
a-0,02n.; b-0,01n.; A-5ccm B-2,5ccm 0,04n. Aarytlauge.

t	*x*	*k*
25	0,50	0,471
45	0,80	0,470
75	1,15	0,473
125	1,55	0,477
195	1,87	0,467
—	2,50	—
	Mittel	0,472

Tabelle 25.

p-Allyloxybenzoesäuremethylester.
Darstellung: analog Anissäuremethylester. 25%ige Methylalk. Lösung. Siedepunkt: 147° bei 11mm Hg. Mol-Gew. 192,1
Eingewogene Menge Ester 0,1921 gr. V - 100ccm.
a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
19	0,65	0,852
45	1,20	0,843
80	1,65	0,848
130	2,00	0,845
—	2,50	—
	Mittel	0,847

Tabelle 26.

p- (α) Monoglycerinätherbenzoesäuremethylester.
$p—CH_2OH \cdot CHOH \cdot CH_2O - C_6H_4 — COO \cdot CH_3$.
Darstellung: aus Ag-Phenolat des p-Oxybenzoesäuremethylesters und Alival (α -Monojodglycerin) in Toluol gelöst und auf dem Sandbad erhitzt. Schmelzpunkt 74,5°. Mol-Gew. 226,1.
Eingewogene Menge Ester 0,2261 gr. V - 100ccm.
a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
6	0,74	3,18
11,5	1,16	3,13
16	1,42	3,16
23	1,70	3,15
35	2,00	3,14
—	2,50	—
	Mittel	3,15

Tabelle 27.

$p—O_5H_{11}C_6O - C_6H_4 \cdot COO \cdot CH_3$
p-Glucosido-Oxybenzoesäuremethylester.
Darstellung: aus p-Glucosidooxybenzoesäure in Methlyalkohol unter Eiskühlung und Zufließen von ätherischer Diazomethanlösung. Schmelzpunkt: 169°. Mol-Gew. 314,14.
Eingewogene Menge Ester 0,3142 gr. V - 100 ccm.
a - 0,01n.; b - 0,01n.; A - 2,5ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
10	0,70	3,89
19	1,05	3,81
28	1,30	3,87
48	1,60	3,70
70	1,80	3,67
—	2,50	—
	Mittel	3,79

Tabelle 28.

Protokatechusäuremethylester.
Darstellung: aus Protokatechusäure und Methylalkohol mittels Salzsäure als Katalysator.
Schmelzpunkt: 135°. Mol-Gew. 168,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1681 gr. V - 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
80	0,40	0,0556
180	0,80	0,0560
300	1,15	0,0549
480	1,55	0,0555
—	2,50	—
	Mittel	0,0555

Tabelle 29.

Protokatechusäure-n-propylester.
Darstellung: aus der Säure und n-Propylalkohol mit Salzsäuregas als Katalysator. Schmelzpunkt: 115°. Mol.-Gew. 196,1
Eingewogene Menge Ester 0,1961 gr. V - 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
240	0,55	0,0267
360	0,75	0,0258
590	1,10	0,0262
—	2,50	—
	Mittel	0,0262

Tabelle 30.

Vanillinsäuremethylester.
Darstellung: aus der Säure und dem Alkohol gesättigt mit trockenem Salzsäuregas. Schmelzpunkt: 61—62°.
Siedepunkt: 157—159° bei 14 mm Hg. M.G. 182,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1821 gr. V - 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
26	0,20	0,0812
62	0,45	0,0820
123	0,80	0,0819
240	1,30	0,0826
465	1,85	0,0819
—	2,50	—
	Mittel	0,0819

Tabelle 31.

Vanillinsäureaethylester.

Darstellung: aus der Säure und dem Alkohol durch Sättigung mit Salzsäuregas.

Schmelzpunkt: 43° Siedepunkt: 293—5°/760mm. Mol-Gew. 196,1.

Eingewogene Menge Ester 0,1961 gr. V - 100ccm.

a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
128	0,55	0,0500
220	0,85	0,0495
278	1,00	0,0486
475	1,45	0,0499
720	1,80	0,0498
—	2,50	—
	Mittel	0,0496

Tabelle 32.

Veratrumsäuremethylester.

$C_6H_3 - OCH_3 - OCH_3 - COO \cdot CH_3$. (4, 3, 1)

Darstellung: Vanillinsäuremethylester in Methylalkohol gelöst, mit Kalilauge und Methyljodid erwärmt.

Schmelzpunkt: 60°. Mol-Gew. 196,1. 25%ige Methylalk.Lösung.

Eingewogene Menge Ester 0,1961 gr. V - 100ccm.

a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
8,3	0,55	1,589
18	1,00	1,599
29	1,35	1,593
46	1,70	1,574
69	2,00	1,592
—	2,50	—
	Mittel	1,589

Tabelle 33.

α-Resorcylsäuremethylester.

$C_6H_3—OH—OH—COO \cdot CH_3$. (5, 3 1)

Darstellung: aus der Säure und dem Alkohol durch Sättigung mit Salzsäuregas. Schmelzpunkt: 165°. Mol.-Gew. 168,1.

Eingewogene Menge Ester 0,1681 gr. V - 100ccm.

a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
42	0,75	0,221
75	1,15	0,220
142	1,70	0,224
207	2,00	0,223
—	2,50	—
	Mittel	0,222

Tabelle 34.

a -Resorcylsäure-n-propylester.

$C_6H_3-OH\ OH\ COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$. (5, 3, 1)

Darstellung: analog dem Methylester.
Schmelzpunkt: 61°. Siedepunkt: 225—230° bei 13—15 mm Hg.
Mol-Gew. 196,1 Eingewogene Menge Ester 0,1961 gr. V-100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
63	0,45	0,0807
125	0,80	0,0806
235	1,25	0,0794
350	1,60	0,0807
540	1,95	0,0801
—	2,50	—
	Mittel	0,0803

Tabelle 35.

β-Resorcylsäureäthylester.

$C_6H_3-OH-OH-COO \cdot CH_2 \cdot CH_3$ (4, 2, 1)

Darstellung: aus der Säure und absol. Alkohol mit konz. Schwefelsäure als Katalysator.
Schmelzpunkt: 72°. Mol-Gew. 182,1
Eingewogene Menge Ester 0,1821 gr. V - 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
80	0,35	0,0480
146	0,60	0,0485
240	0,90	0,0489
390	1,25	0,0478
625	1,65	0,0479
—	2,50	—
	Mittel	0,0482

Tabelle 36.

p-Methoxy-β -Resorcylsäure-n-propylester.

$C_6H_3-OCH_3-OH-COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$. (4, 2, 1)

Darstellung: aus der Säure und n-Propylalkohol durch Sättigung mit Salzsäuregas. 25%ige Methylalk. Lösung.
Siedepunkt: 153—155° bei 15 mm Hg. Mol-Gew. 210,1.
Eingewogene Menge Ester 0,2101 gr. V - 100ccm.
a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm, B - 2,5ccm, 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
85	0,55	0,155
185	1,00	0,156
335	1,45	0,157
550	1,82	0,154
—	2,50	—
	Mittel	0,155

Tabelle 37.

γ -Resorcylsäure-n-propylester.

$C_6H_3—OH—OH—COO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_3$. (6, 2, 1)

Darstellung: aus γ-Resorcylsäure und n-Propylalkohol mit Salzsäuregas als Katalysator.
Siedepunkt: 180—182° bei 15 mm Hg. Mol-Gew. 196,1
Eingewognee Menge Ester 1961 gr. V - 100ccm.
a - 0,04n.; b - 0,01n.; A - 10ccm B - 2,5ccm 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
127	0,55	0,0504
180	0,75	0,0516
330	1,15	0,0499
475	1,45	0,0499
725	1,80	0,0494
—	2,50	—
	Mittel	0,0502

Tabelle 38.

Gentisinsäuremethylester.

$C_6H_3—OH—OH—COO \cdot CH_3$, (5, 2, 1)

Darstellung: aus Gentisinsäure und Methylalkohol mit Salzsäuregas als Katalysator. Schmelzpunkt: 87°. Mol-Gew. 168,1
Eingewogene Menge Ester 0,1681 gr. V - 100ccm.
a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm, B - 2,5ccm, 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
10	0,92	2,56
25	1,60	2,54
44	2,00	2,50
—	2,50	—
	Mittel	2,53

Tabelle 39.

Gentisinsäure-n-propylester.
Darstellung: aus Gentisinsäure und n-Propylalkohol durch Einleiten von trockenem Salzsäuregas.
Schmelzpunkt: 60°. Mol-Gew. 196,1.
Eingewogene Menge Ester 0,1961 gr. V - 100ccm.
a - 0,02n.; b - 0,01n.; A - 5ccm, B - 2,5ccm, 0,04n. Barytlauge.

t	*x*	*k*
10	0,65	1,62
25	1,25	1,62
35	1,50	1,60
—	2,50	—
	Mittel	1,61

Tabelle 40.

Gallussäuremethylester.
Kahlbaumpräparat.
Schmelzpunkt: 199°. Mol-Gew. 184,06
Die Verseifung undurchführbar. Der Ester zerfällt beim Versetzen mit Barytlauge, indem er sich durch den Luftsauerstoff allmählich zu Ellagsäure oxydiert.

Für die Anregung zu diesen Untersuchungen und die jederzeitige Förderung meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Th. Sabalitschka meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 27. September 1901 zu Nowogródek (Polen) als Sohn des Kaufmanns Salomon Efron geboren. Nachdem ich die Volksschule absolviert habe, ging ich zu meinen Verwandten nach Nieswies, wo ich das Gymnasium besuchte. Nach einem Jahre kehrte ich in meine Heimatstadt wieder und besuchte hier das Gymnasium bis zur 7ten Klasse. Dann ging ich nach Wilna, trat in das Gymnasium von S. M. Gurewitsch ein und erhielt im Jahre 1922 das Reifezeugnis. Im Wintersemester 1924/25 wurde ich als Gasthörer der Universität Berlin aufgenommen und begann mich dem chemischen Studium zu widmen. Im Oktober 1926 machte ich die Ergänzungsprüfung und setzte nunmehr das Studium der Chemie als ordentlicher Studierender weiter fort. Hier legte ich mein Verbandsexamen ab und begann im Oktober 1928 meine Doktorarbeit, die ich Ende 1930 beendete. Im Februar 1931 bestand ich die Doktorprüfung.